



Kerman University of Medical Sciences

Faculty of Pharmacy

Pharmaceutics Research Center

For the Certificate of Pharm.D Degree

Preparation and characterization of acyclovir cochleates

By:

Gioia Heravi

Supervisors:

Dr. Payam Khazaeli

Dr. Abbas Pardakhty

Dr. Farid Dorkoosh

Thesis No: 702

Summer1392



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان

دانشکده داروسازی و علوم دارویی

مرکز تحقیقات فارماسیوتیکس

پایان نامه دکترای عمومی داروسازی

عنوان:

تهیه و بررسی خصوصیات فیزیکوشیمیایی کوکلیت های حاوی آسیکلوویر

توسط:

جویا هروی

به راهنمایی:

دکتر پیام خزائلی

دکتر عباس پرداختی

دکتر فرید درکوش

Abstract

Introduction: Acyclovir is the most commonly used for the treatment and prophylaxis of viral infection due to herpes simplex virus types 1 and 2 and varicella-zoster virus. Acyclovir is poorly absorbed from gastrointestinal tract after oral doses. Bioavailability of oral acyclovir is about 10 to 20 %; The purpose of this research was to prepare acyclovir cochleates to improve its poor and variable oral bioavailability.

Cochleates are cylindrical (cigar-like) microstructures that consist of a series of lipid bilayers sheet, rolled up in a spiral or in stacked sheets, with little or no internal aqueous space. This structure provides protection from degradation for associated "enocochleated" molecules. Cochleates are more stable than liposomes because the lipids in cochleates are less susceptible to oxidation.

Methods: The liposomes were prepared by film hydration method. The lipid mixture consisted of cholesterol, DPPC and DMPC in different molar ratio. the morphology of liposomes were investigated by optical microscopy and the selected formulation were chosen for cochleate preparation. The cochleate were prepared By hydrogel method which two immiscible polymers and different divalent cation (Ca^{++} , Mg^{++}) were used. the

morphology of cochleate were analyzed with phase contrast microscopy and SEM. Size analysis was carried out by using laser light scattering method and the release of acyclovir from cochleates was studied utilizing dissolution method. Stability of the vesicles was evaluated during 3 months storage at 4°C and encapsulation efficiencies (EE%) were measured by centrifuge technique and UV spectrophotometer.

Results: lipid/cholesterol with molar ratio of 70:30 formed the most appropriate liposomes which were used for making the cochleate. According to size distribution and SEM, DPPC based Cochleate prepared with Ca^{++} and Mg^{++} were chosen for further studies. The percentage entrapment of acyclovir in DPPC based cochleate prepared with Ca^{++} was 82.09% and prepared with Mg^{++} was 74.71%. cochleates showed incomplete and slow release of encapsulated drug(70%).cochleates had good stability during 3 months storage at refrigerator temperature.

Conclusions: In conclusion, the cochleatal formulation could be a promising delivery system for acyclovir with improved oral bioavailability and prolonged drug release profiles.

Key words: Acyclovir, Cochleate, Drug Delivery System, herpes viruses

خلاصه

مقدمه: آسیکلوویر دارویی است که برای درمان و پیشگیری از عفونت های ناشی از ویروس هرپس سیمپلکس نوع ۱ و ۲ و ویروس آبله مرغان استفاده می شود. جذب خوراکی این دارو پایین و میزان فراهمی زیستی آن در حدود ۱۰ تا ۲۰٪ است. هدف از این تحقیق تهیه کوکلیت حاوی آسیکلوویر است تا فراهمی زیستی آن را بهبود ببخشد.

کوکلیت ساختارهای سیلندری هستند که از پیچیدن غشای دولایه لیپیدی به دور یک محور تشکیل شدند در در فضای داخلی آن آب وجود ندارد. این گونه ساختار باعث می شود که دارو محبوس شده از تجزیه محفوظ بماند. کوکلیت از لیپوزوم پایدارتر است چون کمتر در معرض اکسیداسیون قرار می گیرد.

روش کار: لیپوزوم ها روش هیدراتاسیون لایه نازک چربی تهیه شدند. مخلوط چربی شامل DPPC و DMPC به همراه کلسترول با نسبت های مختلف مولی بود. شکل لیپوزوم ها توسط میکروسکوپ نوری بررسی شد و مناسب ترین فرمول برای تهیه کوکلیت انتخاب شد. کوکلیت ها با روش هیدروژل تهیه شدند که در آن دو پلیمر غیرقابل امتزاج و کاتیون های دو ظرفیتی مختلفی استفاده شد. شکل کوکلیت توسط میکروسکوپ الکترونی بررسی شد. آنالیز ذره ای کوکلیت با روش پراش پرتوی لیزر انجام شد. تعیین مقدار دارو توسط دستگاه UV spectrophotometer انجام شد. مطالعه آزادسازی دارو با استفاده از روش حلالیت انجام شد. پایداری کوکلیت ها طی سه ماه ارزیابی شد.

نتایج و بحث: لیپوزوم ها با نسبت مولی ۷۰:۳۰ کلسترول/لیپید مناسب ترین لیپوزوم ها را تشکیل دادند که برای تهیه کوکلیت از آنها استفاده شد. در مشاهده میکروسکوپی و با توجه به توزیع اندازه ذره ای کوکلیت هایی که با DPPC و کاتون های کلسیم و منیزیوم تهیه شدند برای سایر مطالعات انتخاب شدند. درصد محبوس سازی برای فرمولاسیون تهیه شده با کلسیم ۸۲/۰۹٪ و با منیزیوم ۷۴/۷۱٪ بود. در مطالعه آزادسازی دارو آزاد شده از کوکلیت ها ناکامل و آهسته بود (۷۰٪). کوکلیت ها طی سه ماه پایداری خوبی داشتند.

در نهایت فرمولاسیون کوکلیتی می تواند سیستم دارورسانی مناسبی برای بهبود فراهمی زیستی آسیکلوویر باشد.

کلمات کلیدی: آسیکلوویر، کوکلیت، سیستم دارورسانی، ویروس هرپس